

氏 名	原 田 馨 太
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3694 号
学位授与の日付	平成20年6月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（一）専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Genetic and epigenetic alterations of Ras signalling pathway in colorectal neoplasia: analysis based on tumour clinicopathological features (大腸腫瘍におけるRasシグナルの遺伝的変化及びエピジェネティックな変化について：腫瘍の臨床病理学的背景との比較検討)
--------	--

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 吉野 正 准教授 猶本 良夫
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

Ras シグナルの異常は、大腸腫瘍発生に強く関与していると言われるが、腫瘍背景と比較検討した知見は少ない。本研究では 120 の大腸腺腫と 65 の大腸癌について、*K-ras/BRAF* 変異、RASSF1 及び 2 のメチル化の状態を調べ、臨床病理学的背景との関連を検討した。腺腫のうち *K-ras/BRAF* 変異は 49 例(41%)に、RASSF2 メチル化は 30 例(25%)に認められた。一方 RASSF1 メチル化は 3 例(2.5%)と少数のみであった。RASSF2 メチル化を有す腺腫は高率に *K-ras/BRAF* 変異を伴っていた(22/30, $p < 0.01$)。 *K-ras/BRAF* 変異と RASSF2 メチル化を同時に有すものは、鋸歯状腺腫に多く(OR 11.11; 95% CI 1.96-63.00)、遠位結腸には明らかに少なかった(OR 0.13; 95% CI 0.03-0.58)。癌でも同様の傾向にあったが、近位結腸では、これら Ras 関連遺伝子の異常を同時に有す腫瘍の割合が、腺腫と比べて明らかに高かった(58 vs. 27%, $p = 0.02$)。以上の結果から、大腸腫瘍発生に関して、Ras シグナルの異常が影響する頻度やタイミングは、腫瘍背景によって一様でなく、中でもその局在により違いがあるものと考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究はヒト大腸腫瘍における RAS シグナル経路の異常と臨床病理学的な背景との関連を追及したものである。本研究では大腸腺腫 120 例と大腸癌 65 例を用い、*K-ras/BRAF* 変異、RASSF1 及び RASSF2 遺伝子のメチル化を解析し、臨床データとの相関を解析した。その結果、腺腫では *K-ras/BRAF* 変異を持つものが 41%に、RASSF2 遺伝子のメチル化は 25%に見られたが、RASSF1 遺伝子のメチル化は低頻度(2.5%)であった。RASSF2 メチル化を示す腫瘍の 73%は *K-ras/BRAF* 変異を伴っていた ($p < 0.01$)。 *K-ras/BRAF* 変異と RASSF2 遺伝子のメチル化を同時に持つものは、鋸歯状腺腫に多く(OR=11.1)、遠位結腸に少なかった (OR = 0.13)。大腸癌でも同様の傾向を示し、近位結腸ではこれら二つの遺伝子異常を同時に示す腫瘍が腺腫よりも更に高頻度であった(約 2 倍, $p = 0.02$)。このように、大腸腫瘍における RAS シグナル経路の異常は、その頻度や発生時期、発生部位などが一様でなく、中でもその発生部位(局在)によって大きく異なることが明らかになった。

以上のように、本研究は大腸腫瘍における RAS シグナル経路の異常、特にその頻度や発生時期等が発生部位によって大きく異なることを実証したもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。